



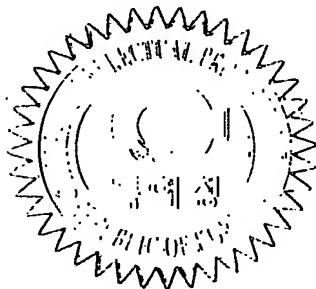
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0072096
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 10월 16일
Date of Application OCT 16, 2003

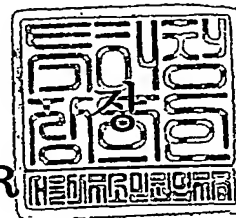
출원인 : 주식회사유한양행
Applicant(s) YUHAN CO., LTD.



2004 년 10 월 18 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0008
【제출일자】	2003.10.16
【발명의 명칭】	카바졸온 유도체 제조 방법
【발명의 영문명칭】	A PROCESS FOR PREPARING CARBAZOLONE DERIVATIVES
【출원인】	
【명칭】	주식회사 유한양행
【출원인코드】	1-1998-003041-0
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이태오
【성명의 영문표기】	LEE,Tai Au
【주민등록번호】	570105-1710218
【우편번호】	130-050
【주소】	서울특별시 동대문구 회기동 신현대아파트 1동 606호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박상선
【성명의 영문표기】	PARK,Sang Sun
【주민등록번호】	700626-1405911
【우편번호】	440-330
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 507-6번지 301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이두병
【성명의 영문표기】	LEE,Doo Byung
【주민등록번호】	720610-1046111
【우편번호】	431-724
【주소】	경기도 안양시 동안구 범계동 목련우성아파트 507동 305호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

김상중

【성명의 영문표기】

KIM, Sang Jung

【주민등록번호】

770515-1357516

【우편번호】

361-843

【주소】

충청북도 청주시 흥덕구 복대2동 덕일아파트 1동 105호

【국적】

KR

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 출원인
주식회사 유한양행 (인)

【수수료】

【기본출원료】

20 면 29,000 원

【가산출원료】

1 면 1,000 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

10 항 429,000 원

【합계】

459,000 원

【요약서】**【요약】**

본 발명은 단공정(one-step) 반응에 의하여 고순도 및 고수율로 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제조할 수 있는 방법으로써, 공업적 대량생산에 적용될 수 있는 제조방법에 관한 것이다.

【색인어】

온단세트론

【명세서】

【발명의 명칭】

카바졸은 유도체 제조방법 {A PROCESS FOR PREPARING CARBAZOLONE DERIVATIVES}

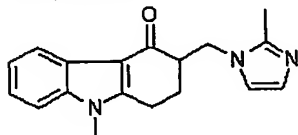
【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- 1> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 새로운 제조방법에 관한 것이다.

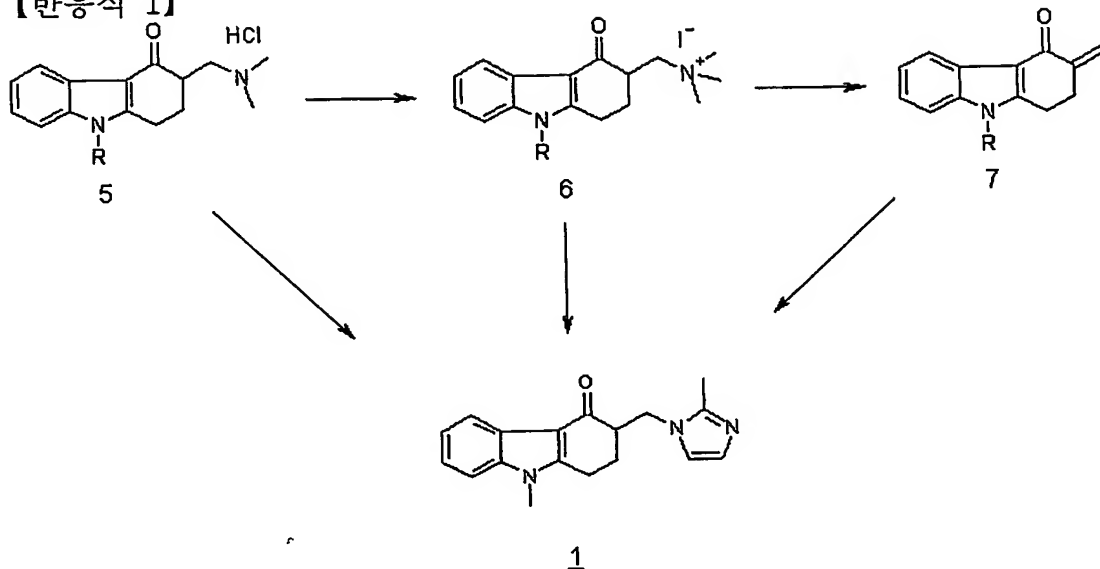
2> 【화학식 1】



- 3> 상기 화학식 1의 화합물은 5-히드록시 트립타민3 (5-HT3) 수용체에 선택적 길항작용을 가지며, 화학요법에 따른 암치료시 수반되는 구토 증세를 완화시키는데 널리 사용되고 있다.
- 4> 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 염은 다양한 방법으로 제조될 수 있으며, 예를들어 GB 2,153,821(대한민국특허공고번호 제92-3064호), EP 219,929 (대한민국특허공고번호 제92-1670호), EP 221,629 (대한민국특허공고번호 제92-1671호), 대한민국특허공고번호 제99-217466호, 대한민국특허공고번호 제99-216422호, 대한민국특허공고번호 제03-377578호 및 대한민국특허공개번호 제2002-0039223호에 개시된 제조방법으로 제조될 수 있다.

> GB 2,153,821 (대한민국특허공고번호 제92-3064호)에 개시한 제조방법은 예를들어 다음 반응식 1과 같이 요약할 수 있다.

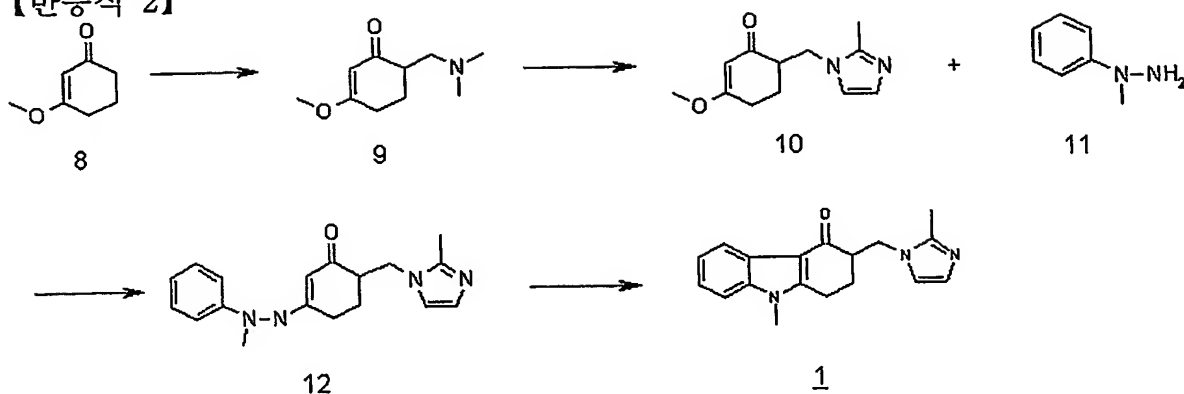
> 【반응식 1】



> 즉, 상기 선행기술은 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-디메틸아미노메틸-4H-카바졸-4-온 염산염(5) 또는 4차 알킬 암모늄 요오드염(6) 또는 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-메틸렌-4H-카바졸-4-온(7)을 2-메틸 이미다졸과 반응시키므로써 화학식 1의 화합물을 합성하는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 상기 선행기술에서 개시하고 있는 제조방법들은 다단계 반응경로를 거쳐야 하며, 각 단계별로 걸리는 반응시간이 매우 길고, 수율이 낮은 문제점을 지니고 있다.

<8> EP 219,929 (대한민국특허공고번호 제92-1670호)에 개시되어 있는 제조방법은 다음 반응식 2와 같이 요약할 수 있다.

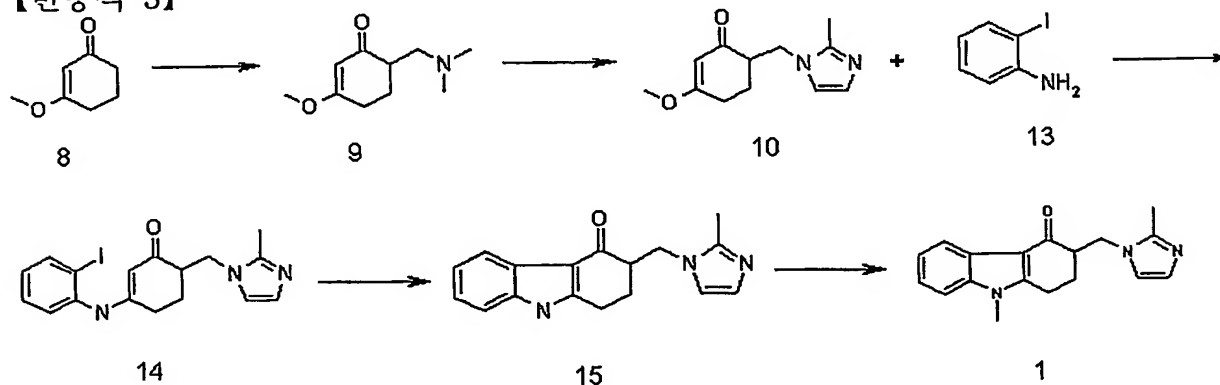
> 【반응식 2】



0> 즉, 상기 선행기술은 1,3-시클로헥산디온 모노에테르(8)를 강염기 및 N,N-디메틸메틸렌암모늄 요오드와 반응시켜 2-메틸 이미다졸 치환기가 도입된 화합물(10)을 제조하고 이를 2-메틸-2-페닐히드라진(11)과 반응시켜 히드라존 중간체(12)를 얻은 후 염화아연을 이용하여 고리화 반응을 수행함으로써 화학식 1의 화합물을 얻는 방법을 개시하고 있다. 그러나 상기 반응식 2에 따른 제조방법은 디메틸아미노기를 도입하기 위해 무수조건이 요구되며, 고가의 시약이 사용되고, 다단계 반응을 거쳐야하므로, 공업적 대량생산에 적용하는데 어려움이 있다.

11> EP 221,629 (대한민국특허공고번호 제92-1671호)에 개시되어 있는 제조방법은 다음 반응식 3과 같이 요약할 수 있다.

12> 【반응식 3】

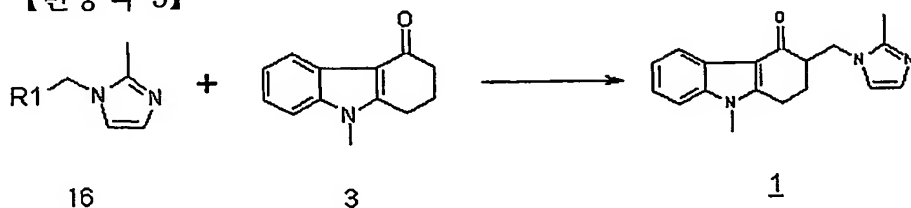


4> 대한민국특허공고번호 제99-217466호에 개시되어 있는 제조방법은 다음 반응식 4와 같이 요약할 수 있다.

17> 또한, 대한민국특허공고번호 제99-216422호에는 2-메틸 이미다졸과 유기산을 반응시켜 얻은 2-메틸 이미다졸 염을 상기 반응식 4에서 개시된 제조방법에 따라 얻어진 중간체(2)와 반응시켜 화학식 1의 화합물을 얻는 방법을 개시하고 있다. 그러나 상기 제조방법은 130 ℃ 이상의 고온에서 반응을 수행하여야 하는 문제점이 있다.

> 대한민국특허공고번호 제03-377578호와 대한민국특허공개번호 제2002-0039223호에 개시되어 있는 제조방법은 다음 반응식 5와 같이 요약할 수 있다.

▷ 【반응식 5】



▷ 즉, 상기 선행기술들은 2-메틸 이미다졸과 2차아민 및 포름알데히드를 반응시켜 디알킬 아미노메틸이미다졸 중간체(16)를 합성하여 분리한 후 이를 카바졸은 화합물(3)과 반응시켜 화합식 1의 화합물을 얻는 방법을 개시하고 있다. 그러나 상기 반응식 5에 따른 제조방법들은 중간체인 디알킬아미노메틸이미다졸(16)을 합성하기 위하여 추가의 반응단계가 필요하며, 고진공 증류방법에 의해 상기 중간체를 분리하여야 하므로 공업적 대량생산에 적용하기가 어렵다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

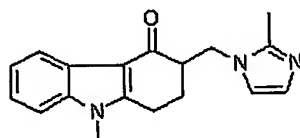
21> 이에 본 발명자들은 상기 종래기술의 문제점을 해결하고 반응단계를 단축하므로서 고순도 및 고수율로 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제조할 수 있는 방법을 개발함으로써, 공업화가 용이한 제조방법을 완성하였다.

22> 따라서 본 발명은 단공정(one-step) 반응에 의하여 고순도 및 고수율로 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제조할 수 있는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

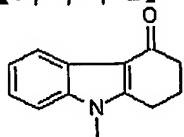
- 3> 본 발명은 하기 화학식 2의 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온을 하기 화학식 3의 화합물 및 화학식 4의 화합물과 산, 알킬실릴할라이드 또는 아실할라이드 존재하에서 용매중에 반응시켜 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

4>

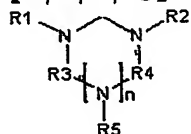


1

25> 【화학식 2】



26> 【화학식 3】



27> 상기에서, n은 0 또는 1을 나타내며,

28> n 이 0 일 경우, R¹, R², R³, R⁴는 각각 독립된 변수로서 직쇄상 또는 분지상 C₁₋₆ 알킬기 또는 페닐기, -(CH₂)_m으로 나타낼 수 있는 환형태 또는 -(CH₂)_a-X-(CH₂)_b-로 나타낼 수 있는 환형태를 의미하고, m, a, b는 1 내지 5의 정수를 의미하며, X는 N, O 또는 S를 의미하고,

29> n 이 1 일 경우 R³ 및 R⁴는 각각 -CH₂-를 나타내며, R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립된 변수로서 C₁₋₆의 알킬기 또는 아릴기를 나타낸다.

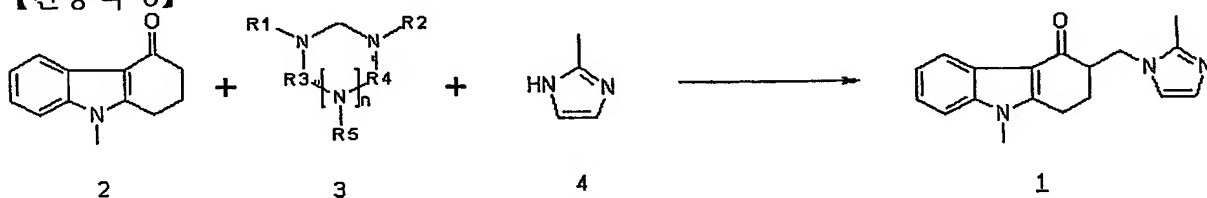
0> 【화학식 4】



1> 이하, 본 발명의 제조방법을 상세히 설명한다.

2> 본 발명의 일태양에 따른 화학식 1의 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 방법을 도시하면 하기 반응식 6과 같다.

3> 【반응식 6】



34> 여기서, n, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같다.

35> 상기 반응식 6에 있어서, 화학식 2 및 화학식 3의 화합물은 공지된 방법에 의해 쉽게 합성하여 사용할 수 있으며(*J. Org. Chem.*, 1980, 45, 2938; *Synthesis* 1990, 215; *Tetrahedron.*, 1997, 53, 2941; *J. Chem. Soc, Perkin Trans, I.*, 1989, 2117; *Org. Syn.*, coll VI, 474; *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 8384), 또한 상업적으로도 용이하게 구입하여 사용할 수 있다.

36> 상기 반응식 6의 반응에 있어서, 화학식 3의 화합물은 예를들어 n 이 0 일 경우 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄, N,N,N',N'-테트라에틸디아미노메탄, N,N,N',N'-테트라부틸디아미노메탄, 디피페리디노메탄, 1,1'-메틸렌비스(3-메틸피페리딘), 4,4'-메틸렌디몰포린 등이 포함될 수 있으며, n 이 1 일 경우 1,3,5-트리벤질헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 1,3,5-트리에틸헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 1,3,5-트리메틸헥사하이드로-1,3,5-트리아진 등이 포함될 수 있다.

- 7> 또한, 상기 반응식 6에 있어서 화학식 3의 화합물의 사용량은 화학식 2의 화합물에 대하여 0.3 당량 ~ 10 당량을 사용하는 것이 바람직하며, 화학식 4의 화합물의 사용량은 화학식 2의 화합물에 대하여 1 당량 ~ 10 당량이 바람직하다.
- 8> 본 발명에 있어서 상기 반응은 적당한 산, 알킬실릴할라이드 또는 아실할라이드 존재하에서 바람직하게 수행될 수 있다. 이 때 사용가능한 산은 유기산, 루이스산 등이 있으며, 유기산으로는 염산, 황산, 초산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산 등이 사용될 수 있으며, 루이스산으로는 염화알루미늄, 염화아연, 염화삼철, 염화제이철, 염화주석, 삼불화붕소 등이 사용될 수 있다. 또한, 사용가능한 알킬실릴할라이드로는 클로로트리메틸실란, 트리클로로메틸실란, t-부틸디메틸실릴클로라이드 등이 있으며, 아실할라이드로는 아세틸클로라이드, 피바로일클로라이드, 에틸클로로포메이트 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 있어서, 상기 화합물들의 사용량은 화학식 3의 화합물에 대하여 0.1 당량 ~ 10 당량이 사용될 수 있으며, 0.5 당량 ~ 5 당량을 사용하는 것이 바람직하다.
- 39> 상기 반응의 반응용매로는 1,2-디클로로에탄, 아세토니트릴, 에틸아세테이트, 테트라히드로퓨란, 톨루엔, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드, 2-메톡시에틸에테르 또는 이들의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하다. 상기 반응은 사용되는 용매의 환류온도 범위에서 수행할 수 있으며, 예를들어 1,2-디클로로에탄의 경우에는 80 °C ~ 85 °C, 아세토니트릴의 경우에는 85 °C ~ 90 °C, 에틸아세테이트의 경우에는 75 °C ~ 80 °C, 테트라히드로퓨란의 경우에는 65 °C ~ 70 °C, 톨루엔의 경우에는 110 °C ~ 115 °C, 1,4-디옥산의 경우에는 100 °C ~ 105 °C, 디메틸포름아미드의 경우에는 80 °C ~ 100 °C, 2-메톡시에틸에테르의 경우에는 90 °C ~ 110 °C 에서 수행할 수 있다.

> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이것이 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

> 실시예 1. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

> 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (2.0 g), 2-메틸 이미다졸 (1.65 g) 및 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄 (2 ml)을 아세토니트릴 (30 ml)에 현탁한 후 클로로트리메틸실란 (4 ml)을 서서히 적가하고 10시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물을 농축하고 농축 잔사에 물 (40 ml)을 가하여 생성된 결정을 여과하고 건조한 후 아세톤에 현탁하여 3시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 생성물을 감압건조하여 1.76 g의 표제화합물을 얻었다. (수율: 60 %)

13> 실시예 2. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

44> 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (2.0 g), 2-메틸 이미다졸 (1.65 g) 및 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄 (2 ml)을 디메틸포름아미드 (20 ml)에 현탁한 후 클로로트리메틸실란 (4 ml)을 서서히 적가하고 90 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물 (100 ml)을 가하여 생성된 결정을 여과하고 건조한 후 아세톤에 현탁하여 3시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 생성물을 감압건조하여 1.93 g의 표제화합물을 얻었다. (수율: 66 %)

3> 실시예 3. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온
염산염 이수화물의 제조

3> 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (2.0 g), 2-메틸 이미다졸 (1.65 g) 및 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄 (2 ml)을 아세토니트릴 (5 ml)과 톨루엔 (30 ml)의 혼합용매에 현탁한 후 클로로트리메틸실란 (4 ml)을 서서히 적가하고 약 10시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물을 농축하고 잔사에 물 (50 ml)을 가하여 생성된 결정을 여과하고 건조한 후 아세톤에 현탁하여 약 3시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 생성물을 감압건조하여 얻어진 조생성물을 아세톤에 현탁하고 진한 염산을 서서히 적가하였다. 현탁상태의 혼합물을 3시간 동안 교반한 후 10 ℃ 이하로 냉각하고 1시간 동안 추가 교반한 후 여과하고 아세톤으로 세척하였다. 얻어진 고체를 메틸렌클로라이드에 현탁하고 1시간 동안 환류 교반한 후 냉각하고 여과한 후 10 % 이소프로판올 수용액으로 재결정하여 1.94 g의 표제화합물을 얻었다.(수율: 53 %)

47> 실시예 4. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

48> 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (2.0 g), 2-메틸 이미다졸 (1.65 g) 및 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄 (2 ml)을 아세토니트릴 (30 ml)에 현탁한 후 염화알루미늄 (1.4 g)을 서서히 가하고 10시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물에 디클로로메탄 (150 ml)과 1N 수산화나트륨 수용액 (50 ml)을 가하여 추출하고 무수 망초로 건조한 후 농축하였다.

얻어진 생성물을 아세톤에 현탁하여 3시간 동안 교반한 후 여과하고 감압건조하여 1.61 g의 표제화합물을 얻었다.(수율: 55 %)

▷ 실시예 5. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

▷ 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (2.0 g), 2-메틸 이미다졸 (1.65 g)과 디피페리디노메탄 (2.74 g)을 디메틸포름아미드 (20 ml)에 현탁한 후 클로로트리메틸실란 (4 ml)을 서서히 적가하고 90 ℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물 (100 ml)을 투입하여 결정화한다. 생성된 결정을 여과하고 건조한 후 아세톤에 현탁하고 3시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 생성물을 감압건조하여 1.99 g의 표제화합물을 얻었다.(수율: 68 %)

▷ 실시예 6. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

▷ 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (2.0 g), 2-메틸 이미다졸 (1.65 g) 및 디피페리디노메탄 (2.74 g)을 아세토니트릴 (30 ml)에 현탁한 후 염화알루미늄 (2 g)을 서서히 적가하고 10시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물에 디클로로메탄 (150 ml)과 1N 수산화나트륨 수용액 (50 ml)을 가하여 추출하고 무수 망초로 건조한 후 농축하였다. 얻어진 생성물을 아세톤에 현탁하여 3시간 동안 교반한 후 여과하고 감압건조하여 2.05 g의 표제화합물을 얻었다.(수율: 70 %)

> 실시예 7. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

- ▷ 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (2.0 g) 및 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄 (2 ml)을 톨루엔 (30 ml)에 현탁한 후 아세틸클로라이드를 서서히 적가하고 10분 동안 교반하였다. 반응혼합물에 2-메틸 이미다졸 (1.65g)을 가하고 10시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물을 농축하고 잔사에 디클로로메탄 (150 ml)과 1N 수산화나트륨 수용액 (50 ml)을 가하여 추출하고 무수 망초로 건조한 후 농축하였다. 얻어진 생성물을 아세톤에 현탁하고 3시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 생성물을 감압건조하여 1.70 g의 표제화합물을 얻었다.(수율: 58 %)

▷ 실시예 8. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

- ▷ 트리플루오로아세트산 (4.6 ml)을 -10℃로 냉각하고 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄 (4 ml)을 서서히 적가한 후 약 30분 동안 교반하였다. 반응혼합물에 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (2.0 g) 및 2-메틸 이미다졸 (8 g)을 가하고 약 120 ℃ ~ 130 ℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 완결후 냉각하고 1N 수산화나트륨을 서서히 가하여 생성된 결정을 여과하고 정제수로 세척한 후 건조하였다. 얻어진 고체를 80 ml의 메탄올에 현탁하고 가온하여 용해시킨 후 0.28 g의 활성탄을 가하고 약 1시간 동안 환류하였다. 뜨거운 반응혼합물을 여과하고 메탄올로 세척한 후 농축하여 2.2 g의 표제화합물을 얻었다.(수율: 75 %)

> 실시예 9. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

3> 1,3,5-트리메틸헥사하이드로-1,3,5-트리아진 (7.1 ml)을 톨루엔 (150 ml)에 가하고 냉각한 후 트리플루오로아세트산 (4 ml)을 서서히 적가하고 약 10분간 추가 교반하였다. 반응혼합물에 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (10 g)과 2-메틸 이미다졸 (20 g)을 순차적으로 가하고 환류 교반하였다. 반응 완결후 반응혼합물을 농축하고 잔사에 정제수 (200 ml)를 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 생성물을 여과한 후 과량의 정제수로 세척하여 7.5 g의 미색 표제화합물을 얻었다.(수율: 51%)

39> 실시예 10. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

30> 1,3,5-트리메틸헥사하이드로-1,3,5-트리아진 (19.5 g)을 아세토니트릴 (20 ml)과 톨루엔 (150 ml)의 혼합용매에 가하고 냉각한 후 클로로트리메틸실란 (19 ml)을 적가하고 약 10분간 교반하였다. 반응혼합물에 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (10 g) 및 2-메틸 이미다졸 (8.2 g)을 순차적으로 가하고 환류 교반하였다. 반응 완결후 반응혼합물을 농축하고 잔사에 정제수 (200 ml)를 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 생성물을 여과한 후 과량의 정제수로 세척하여 7.95 g의 미색 표제화합물을 얻었다.(수율: 54%)

361> 실시예 11. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

> 아세토니트릴 (50 ml)과 톨루엔 (750 ml)의 혼합용매에 아세틸클로라이드 (36 ml)를 가하고 0 ℃로 냉각한 후 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄 (51 ml)을 적가하고 약 10분간 교반하였다. 반응혼합물에 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온(50 g)과 2-메틸 이미다졸 (100 g)을 순차적으로 가하고 가온 환류 교반하였다. 반응 완결후 반응혼합물을 농축하고 정제수 (150 ml)를 가한 후 여과, 세척하고 감압 건조하였다. 얻어진 고체를 메탄올(350 ml)에 현탁하고 가온하여 용해한 후 활성탄 (700 mg)을 가하고 교반하였다. 반응혼합물을 여과하고 메탄올 (200 ml)로 세척한 후 적당량의 메탄올을 감압 증류하여 제거하고 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 생성물을 여과, 건조하여 60 g의 순수한 백색의 표제화합물을 얻었다.(수율: 81.5 %)

3> 실시예 12. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온 염산염 이수화물

64> 실시예 9에서 얻은

1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온 (29.4 g)을 에탄올 (300 ml)과 정제수 (14 ml)의 혼합용매에 현탁하고 10℃로 냉각하였다. 반응혼합물에 진한 염산 (12. 5g)을 서서히 적가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 결정을 여과하고 냉각된 에탄올로 세척한 후 35 ℃에서 진공건조하여 32.6 g의 표제화합물을 얻었다.(수율: 90 %)

실시예 13. 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온
염산염 이수화물

- 6> 아세토니트릴 (350 ml)에 아세틸클로라이드 (11 ml)를 가하고 0℃로 냉각한 후 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄 (21 ml)을 적가하고 약 10분간 교반하였다. 반응혼합물에 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온 (20 g)과 2-메틸 이미다졸 (50 g)을 가온 환류하면서 순차적으로 가하였다. 반응 완결후 생성된 고체를 여과한 후 아세토니트릴과 정제수로 세척하고 감압 건조하였다. 얻어진 고체를 에탄올 (250 ml)에 현탁한 후 냉각하고 진한 염산 (11 ml)을 서서히 적가한 후 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 냉각된 에탄올로 세척한 후 정제수로 재결정하여 28.3 g의 순수한 백색의 표제화합물을 얻었다.(78 %)

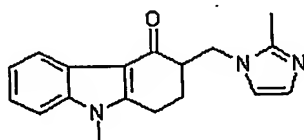
【발명의 효과】

- 67> 본 발명에 따른 제조방법은 여러 공정을 거쳐야했던 종래의 제조방법과 달리 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 단공정(one-step) 반응에 의하여 고수율 및 고순도로 제조하므로써 산업적 대량생산에 적용이 용이하다.

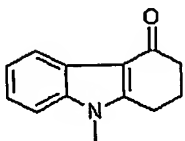
【특허청구범위】

【청구항 1】

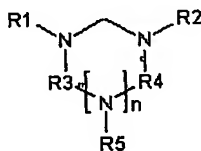
화학식 2의 1,2,3,9-테트라히드로-9-메틸-4H-카바졸-4-온을 화학식 3의 화합물 및 화학식 4의 화합물과 산, 알킬실릴할라이드 또는 아실할라이드 존재하에서 용매중에 반응시켜 화학식 1의 화합물 및 그 염을 제조하는 방법.



1



2



3



4

상기에서, n 은 0 또는 1 을 나타내며,

n 이 0 일 경우, R¹, R², R³, R⁴는 각각 독립된 변수로서 직쇄상 또는 분지상 C₁₋₆ 알킬기 또는 페닐기, -(CH₂)_m으로 나타낼 수 있는 환형태 또는 -(CH₂)_a-X-(CH₂)_b로 나타낼 수 있는 환 형태를 의미하고, m, a, b 는 1 내지 5의 정수를 의미하며, X는 N, O 또는 S를 의미하고,

n 이 1 일 경우, R³ 및 R⁴는 각각 -CH₂-를 나타내며, R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립된 변수로서 C₁₋₆의 알킬기 또는 아릴기를 나타낸다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 화학식 3의 화합물이 N,N,N',N'-테트라메틸디아미노메탄, N,N,N',N'-테트라에틸디아미노메탄, N,N,N',N'-테트라부틸디아미노메탄, 디피페리디노메탄, 1,1'-메틸렌비스(3-메틸피페리딘), 4,4'-메틸렌디몰포린, 1,3,5-트리메틸헥사히드로-1,3,5-트리아진, 1,3,5-트리에틸헥사히드로-1,3,5-트리아진, 또는 1,3,5-트리벤질헥사히드로-1,3,5-트리아진인 방법.

【청구항 3】

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 3의 화합물의 사용량이 화학식 2의 화합물에 대하여 0.3 당량 내지 10 당량인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 화학식 4의 화합물의 사용량이 화학식 2의 화합물에 대하여 1 당량 내지 10 당량인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 5】

제1항에 있어서, 산은 염산, 황산, 초산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 염화알루미늄, 염화아연, 염화삼철, 염화제이철, 염화주석 또는 삼불화붕소인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 6】

제1항에 있어서, 알킬실릴할라이드는 클로로트리메틸실란, 트리클로로메틸실란 또는 t-부틸디메틸실릴클로라이드인 방법

【청구항 7】

제1항에 있어서, 아실할라이드는 아세틸클로라이드, 피바로일클로라이드 또는 에틸클로로포메이트인 방법

【청구항 8】

제1항에 있어서, 산, 알킬실릴할라이드 또는 아실할라이드의 사용량이 화학식 3의 화합물에 대하여 0.1 당량 ~ 10 당량인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 9】

제1항에 있어서, 상기 반응용매는 1,2-디클로로에탄, 아세토니트릴, 에틸아세테이트, 테트라히드로퓨란, 톨루엔, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드, 2-메톡시에틸에테르 또는 이들의 혼합용매인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 10】

제1항에 있어서, 상기 반응이 사용되는 용매의 환류온도 범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002646

International filing date: 15 October 2004 (15.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2003-0072096
Filing date: 16 October 2003 (16.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 30 November 2004 (30.11.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse